

**Untersuchungen zum simultanen Vorkommen von Hepatitis B-Markern
im Serum, Aszites und anderen Körperflüssigkeiten**

Dietmar Rupprecht

1986

*Diss
München*





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0116

Aus der III. Medizinischen Klinik des Krankenhauszweckverbandes
Augsburg

Chefarzt Prof. Dr. B. Frosch

Untersuchungen zum simultanen Vorkommen von Hepatitis B-Markern
im Serum, Aszites und anderen Körperflüssigkeiten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dietmar Rupprecht

aus

Augsburg

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Paumgartner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Frosch

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.86

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungen und Definitionen	2
I. Einleitung	3
II. Material und Methodik	7
1. HBsAg	8
Waschverfahren für HBsAg und die folgenden Virusmarker	10
2. anti-HBs	11
3. anti-HBc	11
4. HBeAg	12
5. anti-HBe	13
III. Ergebnisse	14
1. HBV-Marker in hepatogenem Aszites	14
2. HBV-Marker in nephrogenem Aszites	16
3. HBV-Marker in malignem Aszites	17
4. HBsAg im Aszites aller HBsAg positiven Patienten	18
5. HBV-Marker in anderen Exsudaten/Transsudaten	19
IV. Diskussion	20
1. HBV-Marker in hepatischem Aszites	21
2. HBV-Marker in renalem Aszites	24
3. HBV-Marker in malignem Aszites	25
4. HBV-Marker in anderen Exsudaten/Transsudaten	25
5. Wie gelangen die HBV-Marker in den Aszites?	26
6. Infektiosität des Aszites	27
V. Zusammenfassung	30
VI. Literaturverzeichnis	32
VII. Lebenslauf	35
VIII. Addendum	36

Abkürzungen und Definitionen

HBV	=	Hepatitis B-Virus
HBsAg	=	Hepatitis B-surface-Antigen (HBsAg pos. = HBsAg im Blut nachweisbar)
HBcAg	=	Hepatitis B-core-Antigen
HBeAg	=	Hepatitis B-envelope-Antigen
anti-HBs	=	Antikörper gegen HBsAg
anti-HBc	=	Antikörper gegen HBcAG
anti-HBe	=	Antikörper gegen HBeAg
RIA	=	Radioimmunassay
Ak	=	Antikörper
Ag	=	Antigen
125-J anti-HBs	=	Mit 125-Jod radioaktiv markiertes anti-HBs
Ipm	=	Impulsrate pro Minute
NK	=	negative Kontrollen
PK	=	positive Kontrollen
NK $\bar{x}$	=	Mittelwert der negativen Kontrollen
PK $\bar{x}$	=	Mittelwert der positiven Kontrollen
P/N	=	Verhältnis des Ipm-Nettowertes der reaktiven Patientenproben zum 2,1-fachen des Mittelwertes der Negativkontrollen.
T	=	Titer (gibt an, bei welcher Verdünnung eine Probe gerade noch positiv ist.)
n	=	Anzahl der jeweils untersuchten Patienten



I. Einleitung

Das Hepatitis B-Virus (HBV) ist ein weltweit verbreitetes Virus mit einer Prävalenz in Nordeuropa und Nordamerika von ca. 0,1 %.

Die Inzidenz der akuten Hepatitis B-Erkrankung in der Bundesrepublik Deutschland beträgt rund 40 auf 100.000 Einwohner pro Jahr (eine hohe Dunkelziffer mit einer 2 - 3fach höheren Erkrankungsrate wird angenommen).

Diese Zahlen belegen die Bedeutung des HBV als Erreger einer der überragenden Infektionskrankheiten der heutigen Zeit.

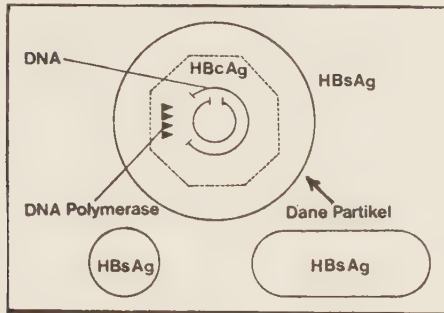
Die erste Beschreibung einer Hepatitis B-Epidemie, als nach einer Pockenimpfung mit humaner Lymphe eine Hepatitis bei Arbeitern der Bremer Weserwerft auftrat, stammt von Lürmann (1885).

Der entscheidende Schritt in der Geschichte der Hepatitis B gelang 1964 Blumberg, der bei seinen Untersuchungen zur Genetik der Serumproteine ein Antigen im Serum eines Australnegers entdeckte, das er Australia-Antigen nannte.

Der Bezug zur B-Hepatitis wurde 1968 von Prince unter Beweis gestellt, der das heute Hepatitis B-surface-Antigen genannte Australia-Antigen mit großer Regelmäßigkeit in der Inkubationszeit von Post-transfusionshepatitiden im Blut fand.

Elektronenmikroskopisch kann man heute im Serum eines an Hepatitis B erkrankten Patienten 3 unterschiedliche Partikelformen finden (Abb.1):

Abb. 1 Elektronenmikroskopische Morphologie eines Hepatitis B-Virus (in Anlehnung an Hoofnagle J. H.: In: diagnostik 15, 1982, 59-68).



1. Das komplette Virion mit einem komplexen, sphärischen Aufbau, das nach seinem Erstbeschreiber Dane (1970) als Dane Partikel bezeichnet wird. Es ist 42 nm groß, besitzt an der Oberfläche HBsAg (surface-Antigen) und stellt den infektiösen Erreger dar. Das selbst nicht infektiöse HBsAg ist ein Lipoprotein, das während der Infektion in großem Überschuß gebildet wird und zur Bildung der anderen Partikelformen führt.
2. Sphärische Strukturen, die sogenannten 20 nm Partikel.
3. Tubuli mit einem Durchmesser von etwa 20 nm und einer variablen Länge von 50 - 700 nm.

Indem HBsAg als bevorzugter Marker der Hepatitis B-Infektion verwendet wird, macht man sich die Überschußproduktion des Hüllantigens zunutze. Man weist also nicht das komplette Virus, sondern nur die selbst nicht infektiöse Hülle nach. Diese ist allerdings zumeist Indikator für das Vorhandensein kompletter infektiöser Dane Partikel (v. Ehrlich et. al. 1982).

Es muß allerdings darauf hingewiesen werden, daß es Personen gibt, die trotz hoher HBsAg Konzentrationen kein Hepatitis B-Virus produzieren. Andererseits gibt es auch Hepatitis B-Infektionen ohne nachweisbare HBs-Antigenämie, so daß die negativ ausfallende HBsAg-Bestimmung keinen Ausschluß einer Hepatitis B-Infektion bedeutet.

Im Virusinneren finden sich die Antigene HBcAg (core-Antigen) und HBeAg (envelope-Antigen), die wie das HBsAg auf der Virusoberfläche die Bildung korrespondierender Antikörper im menschlichen Körper hervorrufen : anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe. Auf weitere antigene Strukturen, wie z.B. DNA-Polymerase soll hier nicht eingegangen werden.

Diese Virusmarker treten zu unterschiedlichen Zeiten nach der Virusexposition im Blut auf und bilden ein typisches Konstellationsmuster, das Rückschlüsse auf Infektionsstadium und weiteren Verlauf der Krankheit zuläßt.

Praktisch alle HBeAg-positiven Seren, aber nur ein kleiner Prozentsatz der anti-HBe- und HBsAg-positiven Seren sind infektiös für Hepatitis B. Bei chronischen HBsAg-Trägern ist HBeAg ein Marker für komplette Virusvermehrung und spricht gegen das Vorliegen eines gesunden Trägerstatus und für das Bestehen einer chronischen Hepatitis.

Ursprünglich wurden die Untersuchungen am Blut der betreffenden Patienten vorgenommen, doch schon bald konnten die Hepatitismarker in zahlreichen anderen Körperflüssigkeiten nachgewiesen werden, darunter erstmals 1972 im Aszites von Oreopoulos.

Während bisher im Aszites ausschließlich das HBsAg bestimmt wurde, unternahmen wir mit Hilfe des Radioimmunassays eine Gegenüberstellung mehrerer HBV-Marker (HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe) in Serum und Aszites und versuchten, bisherige Aussagen über die Infektiosität von Aszites zu präzisieren. Darüber hinaus bestimmten wir die genannten Marker in anderen Körperflüssigkeiten (Pleuraerguß, Pleuraempyem und Pankreaszystenflüssigkeit) und stellten entsprechende Vergleiche mit den zugehörigen Seren an.

II. Material und Methodik

Zwischen dem 1.3.1983 und dem 28.2.1985 bestimmten wir Hepatitis B-Marker im Aszites von 20 Patienten mit (Sero-)Positivität für einen oder mehrere Hepatitis B-Marker.

Die Patienten entstammten dem fortlaufenden Krankengut der Medizinischen Kliniken des Krankenhauszweckverbandes Augsburg (5 Frauen und 15 Männer im Alter von 37 bis 74 Jahren).

Die Aszitesbildung war in 4 Fällen renaler Genese (dialysepflichtige Niereninsuffizienz), viermal Folge einer Peritonealkarzinose und in 12 Fällen Folge einer Leberzirrhose, die bei 8 Patienten laparoskopisch/bioptisch, einmal blindbioptisch und dreimal klinisch diagnostiziert wurde.

Der Aszites wurde wie folgt gewonnen:

Nach Hautdesinfektion Eingehen in den linken Unterbauch mit einer Nadel Nr. 1 in 2/3 Entfernung vom Nabel einer gedachten Linie Nabel - spina iliaca ant.sup.

Aspiration von drei 5 ml-Portionen Aszites bei liegender Nadel, wobei die beiden ersten Portionen verworfen wurden.

Bei geringen Aszitesmengen erfolgte die Entnahme unter sonographischer Kontrolle.

Zusätzlich wurden Pleuraerguß, Pleuraempyem und Pankreaszystenflüssigkeit je eines serumpositiven Patienten auf Hepatitis B-Marker getestet (2 Frauen im Alter von 86 und 53 Jahren sowie ein 73-jähriger Mann).

Sowohl im Serum wie im Aszites (bzw. Pleuraerguß und Pankreaszyste) wurden in engen zeitlichen Abständen folgende Hepatitismarker mittels RIA wie folgt ermittelt:

1. HBsAg

Nachweis mittels AUSRIA II-125 (Abbott)

Beim AUSRIA II-125 werden Kugeln, die mit Meerschweinchen-Ak gegen HBsAg (also anti-HBs) beschichtet sind mit dem zu untersuchenden Serum oder Plasma inkubiert.

Eventuell in der Probe vorhandenes HBsAg wird an die Ak gebunden. Nach Entfernung des ungebundenen Materials und Waschen der Kugeln (Erläuterungen zum Waschverfahren, das für alle Radioimmunassays Gültigkeit besitzt, folgen im Anschluß an die Beschreibung des HBsAg-RIA) läßt man humanes 125-J anti-HBs mit den Ag-Ak Komplexen auf den Kugeln reagieren.

Danach werden die Kugeln erneut gewaschen, um ungebundenes 125-J anti-HBs zu entfernen.

Die auf den Kugeln verbleibende Radioaktivität wird in einem γ -Szintillationszähler gemessen, und die Impulsrate pro Minute (Ipm) mit einem Grenzwert verglichen.

Verfahren (Testverfahren A):

Die Proben (zu untersuchende Flüssigkeiten), sowie 4 negative und 2 positive Kontrollseren (im folgenden als negative und positive Kontrollen NK bzw. PK bezeichnet) werden in die Vertiefungen der Reaktionsplatte (je 200 μ l) verteilt.

Zur Vermeidung von Kreuzkontamination werden Präzisionspipetten mit Einwegspitze verwendet.

Zu jeder zu untersuchenden Probe bzw. Kontrolle wird mittels Dispensiergerät eine mit Meerschweinchen-anti-HBs beschichtete Kugel gegeben.

Die Reaktionsplatte wird mit einer Folie abgedeckt und eventuell vorhandene Luftbläschen durch Klopfen an der Platte entfernt. Die Kugeln müssen vollständig mit Flüssigkeit bedeckt sein.

Nach Inkubation im Wasserbad bei 45°C für 2 Stunden +/- 5 Minuten werden die Abdeckfolien entfernt, und die Kugeln und Vertiefungen gewaschen.

In jede Vertiefung pipettiert man nun 200 µl radioaktives 125-J anti-HBs, deckt die Platte mit Folie ab und inkubiert sie im Wasserbad bei 45°C für 1 Stunde +/- 5 Minuten.

Daraufhin erfolgt erneutes Waschen.

Die Kugeln werden anschließend aus der Reaktionsplatte in Zählröhrchen überführt, und die Radioaktivität eines jeden Röhrchens bestimmt.

Das Vorhandensein oder Fehlen von HBsAg wird bestimmt durch den Vergleich des Ipm-Nettowertes der Proben (er resultiert aus der Differenz des gemessenen Gesamt-Ipm-Wertes abzüglich des Background-Ipm, der durch Messung der Radioaktivität eines leeren Zählröhrchens bestimmt wird) mit einem Grenzwert.

Zur Bestimmung des Grenzwertes wird aus den Ipm-Nettowerten der 4 negativen Kontrollen ein Mittelwert gebildet ($= NK\bar{x}$) und dieser Mittelwert mit dem Faktor 2,1 (einem empirischen Wert zur Unterscheidung positiver und negativer Proben) multipliziert.

Diejenigen Proben, deren Ipm-Wert größer oder gleich dem errechneten Grenzwert ist, werden als HBsAg reaktiv bezeichnet und nochmals mittels AUSRIA-II auf Reproduzierbarkeit überprüft.

Für die 2 positiven Kontrollen sollte bei einer verwendbaren Meßreihe folgendes gelten:

Der durchschnittliche Netto-Ipm-Wert der positiven Kontrollen ($PK\bar{x}$) sollte mindestens das 20-fache des Netto-Ipm-Wertes der negativen Kontrollen ($NK\bar{x}$) betragen.

Um ein semiquantitatives Ergebnis zu erhalten, errechneten wir zudem das Verhältnis des Ipm-Nettowertes der reaktiven Patientenproben zu dem 2,1-fachen des Mittelwertes der Negativkontrollen (= Grenzwert). Dieses Verhältnis wird bei den Ergebnissen als P/N bezeichnet.

Waschverfahren

Benötigte Materialien: Ein Pentawash II Set (für das Waschen von 5 Kugeln in einem Arbeitsgang) bestehend aus:

- einem automatischen Abgabesystem (Sonde),
das einen gleichmäßigen Wasserstrahl abgibt
- einer Vakuumpumpe
- einem Auffangbehälter für abgesaugte Spülflüssigkeit.

Die Sonden werden über den Kugeln abgesenkt, die Flüssigkeit abgesaugt und jede Kugel dreimal mit je 4 bis 5 ml destilliertem Wasser gewaschen.

Um gleichmäßiges Waschen zu gewährleisten, müssen die Kugeln während des Spülens vom Plattenboden abgehoben werden.

Vor jedem neuen Schritt ist das überschüssige Wasser aus den Vertiefungen abzusaugen.

Unmittelbar nach dem Absaugen der Waschflüssigkeit entfernt man die Pentawashsonde von den Kugeln, da ein übermäßiges Trocknen der Kugeln die Testergebnisse beeinträchtigt.

2. anti-HBs

Nachweis mit AUSAB (Abbott)

Verfahren: Mit humanem HBsAg beschichtete Kugeln werden in je 200 µl der zu untersuchenden Flüssigkeit sowie der positiven und negativen Kontrollen für 18 +/- 2 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert. Vorhandenes anti-HBs wird an der Kugeloberfläche gebunden.

Nach dem Waschen der Kugeln werden 200 µl radioaktiv markierten 125-J Antigens hinzugegeben, für 4 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert, und anschließend erneut gewaschen.

Dabei verbindet sich 125-J Ag mit den Antikörpern auf der Kugel. Im γ - Szintillationszähler wird nun die Impulsrate pro Minute gemessen. Proben, deren Nettoimpulsrate über dem Grenzwert liegt (Grenzwert = das 2,1-fache der Nettoimpulsrate von NK $\bar{x}$), werden als anti-HBs positiv angesehen und erneut mit AUSAB auf Reproduzierbarkeit getestet.

Der in den Ergebnissen angegebene Titerwert (T), der einer bestimmten Impulsrate einer Probe entspricht, gibt an, bei welcher Verdünnung die Probe gerade noch positiv ist.

Um die Titerwerte rasch bestimmen zu können, wurden bei einer hochpositiven Probe die den Impulsraten entsprechenden Titerwerte ausgemessen und tabelliert.

3. anti-HBc

Nachweis mit CORAB (Abbott)

Es handelt sich dabei um einen kompetitiven RIA, bei dem nicht radioaktives anti-HBc aus der Probeflüssigkeit mit einer konstanter Menge an 125-J anti-HBc (human) um die Bindungsstellen von humanem HBcAg auf der Oberfläche von Kunststoffkugeln konkurriert.

Verfahren: Dazu werden in jede Vertiefung der Reaktionsplatte 100 μ l 125-J anti-HBc pipettiert sowie je 100 μ l der zu untersuchenden Proben bzw. der 5 positiven und 5 negativen Kontrollen. Nach Zugabe der Kunststoffkugeln wird 18 bis 22 Stunden bei Zimmertemperatur inkubiert und anschließend gewaschen.

Die im γ - Szintillationszähler gemessene Radioaktivität (das radioaktive anti-HBc) ist nun umgekehrt proportional zur Konzentration von nicht radioaktivem anti-HBc in der Probe, d.h. je höher der Gehalt an anti-HBc, desto niedriger die Impulsrate.

Als anti-HBc positiv gelten Proben, deren Impulsrate reproduzierbar unter dem Grenzwert liegen.

$$\text{Grenzwert} = \frac{NK\bar{x} + PK\bar{x}}{2} .$$

4. HBcAg

Nachweis mit Abbot HBe

Verfahren: Mit humanem anti-HBe beschichtete Kugeln werden in 200 μ l der zu untersuchenden Probe und in je 3 negativen und positiven Kontrollen bei Raumtemperatur für 18 bis 22 Stunden inkubiert.

Eventuell in der Probe vorhandenes HBcAg wird gebunden.

Nach dreimaligem Waschen pipettiert man 200 μ l 125-J anti-HBe zu jeder Kugel, das sich an das HBcAg anheftet.

Nach der 2. Inkubation bei 45°C für 3 Stunden wird erneut gewaschen, die Kugeln werden in Zählröhrchen überführt und die Radioaktivität gemessen.

Eine HBe-reaktive Probe liegt vor, wenn der Netto-Ipm-Wert das 2,1-fache des Netto-Ipm-Wertes von $NK\bar{x}$ übersteigt und die Probe reproduzierbar ist.

Für eine verwendbare Testreihe muß zudem $PK\bar{x}$ mindestens das 4-fache von $NK\bar{x}$ betragen.

5. anti-HBe

Nachweis mit Abbot HBe

Beim Nachweis von anti-HBe handelt es sich um das Prinzip einer kompetitiven Bindung, bei dem anti-HBe in der Probe mit anti-HBe auf einer Kunststoffkugel um eine standardisierte Menge HBeAg in einem Testserum konkurriert.

Verfahren: 100 µl der Probe, sowie dreier negativer und positiver Kontrollen werden in die Vertiefungen der Reaktionsplatte pipetiert und jeweils 100 µl der Testsubstanz mit HBeAg dazugegeben. Zu den Gemischen gibt man eine mit anti-HBe beschichtete Kugel und inkubiert bei Raumtemperatur für 18 bis 22 Stunden.

Die in der Probe vorhandene Menge an anti-HBe limitiert nun die Menge des HBeAg im Testserum, die mit dem anti-HBe auf der Kugel einen dort haftenden Immunkomplex eingehen kann.

Beim anschließenden Waschen werden alle nicht auf der Kugel gebundenen Stoffe entfernt.

Für die 2. Inkubation (3 Std. bei 45°C) wird zu jeder Kugel 200 µl 125-J anti-HBe gegeben, das sich mit dem Rest HBeAg aus dem Testserum verbindet, der sich auf der Kugel niederschlagen konnte. Je größer also die in der Probe vorhandene Menge anti-HBe war, desto geringer ist die Zählrate (Ipm) des gebundenen 125-J anti-HBe.

Die Probe wird als anti-HBe-positiv bezeichnet, wenn die gemessene Impulsrate niedriger oder gleich $\frac{NK\bar{x} + PK\bar{x}}{2}$ ist.

2

NK $\bar{x}$ sollte zudem mindestens den 4-fachen Wert von PK $\bar{x}$ besitzen.

III. Ergebnisse

Die folgenden Tabellen vergleichen die vorgefundene Konstellation der Hepatitis-Marker im Aszites mit den Konstellationen im Serum der Patienten, wobei nach der Genese des Aszites unterschieden wurde.

Die Tabelle 1 schlüsselt die Patienten mit hepatogenem Aszites auf.

Tabelle 1 Hepatitis B-Marker in Serum und hepatogenem Aszites.

Pat. Nr.		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
1	Serum	P/N 145	neg.	pos.	pos.	neg.
	Aszites	P/N 102	neg.	pos.	pos.	neg.
2	Serum	P/N 97	neg.	pos.	pos.	pos.
	Aszites	P/N 154	neg.	pos.	pos.	pos.
3	Serum	neg.	T = 1	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	neg.	pos.	neg.	neg.
4	Serum	P/N 189	neg.	pos.	pos.	neg.
	Aszites	P/N 265	neg.	pos.	pos.	neg.
5	Serum	neg.	T = 40	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	T = 30	pos.	neg.	neg.
6	Serum	P/N 91	neg.	pos.	pos.	neg.
	Aszites	P/N 68	neg.	pos.	pos.	neg.

Fortsetzung der Tabelle nächste Seite

Pat. Nr.		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
7	Serum	P/N 123	neg.	pos.	neg.	neg.
	Aszites	P/N 208	neg.	pos.	neg.	neg.
8	Serum	P/N 165	neg.	pos.	pos.	neg.
	Aszites	P/N 265	neg.	pos.	neg.	neg.
9	Serum	neg.	T = 180	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	T = 90	pos.	neg.	neg.
10	Serum	P/N 120	neg.	pos.	pos.	neg.
	Aszites	P/N 235	neg.	pos.	pos.	neg.
11	Serum	neg.	T = 20	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	T = 7	pos.	neg.	neg.
12	Serum	P/N 103	neg.	pos.	neg.	pos.
	Aszites	P/N 130	neg.	pos.	neg.	pos.

Die Diagnose Leberzirrhose wurde bei 8 Patienten bioptisch bestätigt, in den restlichen Fällen war die Zirrhose aufgrund anamnestischer, klinischer und laborchemischer Daten als sicher anzunehmen.

10 Patienten (darunter 7 HBsAg positive) zeigten eine Übereinstimmung der Marker in Aszites und Serum.

Bei einem Patienten ergab sich bei fehlendem Nachweis von anti-HBs im Aszites ein Serومتiter von 1 (Nr. 3).

In einem weiteren Fall (Nr. 8) war HBeAg im Serum positiv, im Aszites negativ.

Aus Tabelle 2 sind die Patienten mit nephrogenem Aszites ersichtlich.

Pat. Nr.	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
13 Serum	P/N 102	neg.	pos.	pos.	neg.
13 Aszites	P/N 104	neg.	pos.	pos.	neg.
14 Serum	P/N 91	neg..	pos.	pos.	neg.
14 Aszites	P/N 105	neg.	pos.	pos.	neg.
15 Serum	P/N 109	neg.	pos.	pos.	neg.
15 Aszites	P/N 92	neg.	pos.	pos.	neg.
16 Serum	neg.	T = 5	neg.	neg.	neg.
16 Aszites	neg.	T = 3	neg.	neg.	neg.

Alle 4 Patienten waren chronisch niereninsuffizient und unterzogen sich seit Jahren 2 - 3mal pro Woche einer Hämodialyse.

Ein Patient wurde leberbiopsiert, wobei sich eine geringgradige portale Fibrose ohne Entzündungszeichen ergab. Alle Patienten boten bezüglich Anamnese, körperlicher Untersuchung, Laborwerten (Transaminasen, Gamma-Glutamyl-Transferase, alkalische Phosphatase, Leucin-Aminopeptidase, Bilirubin, Protein und Serum-eiweißelektrophorese über mehrere Jahre unauffällig) und Oberbauchsonographie keinen Anhalt für eine Lebererkrankung.

Die Konstellationen der untersuchten Hepatitis B-Marker in Aszites und Serum deckten sich in 100 %.

Die Tabelle 3 zeigt die für Aszites bei Peritonealkarzinose gefundenen Ergebnisse.

Tabelle 3 Hepatitis B-Marker in Serum und neoplastischem Aszites

Pat. Nr.		HBsAG	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
17	Serum	neg.	T = 22	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	T = 25	pos.	neg.	neg.
18	Serum	neg.	T = 50	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	T = 50	pos.	neg.	neg.
19	Serum	neg.	T = 175	pos.	neg.	pos.
	Aszites	neg.	T = 105	pos.	neg.	pos.
20	Serum	neg.	T = 115	pos.	neg.	neg.
	Aszites	neg.	T = 80	pos.	neg.	neg.

Ursache der Peritonealkarzinose war bei 2 Patienten ein Siegelringzellkarzinom des Magens mit nachgewiesenen Siegelringzellen im Aszitespunktat (Nr. 17 und 18), einmal ein computertomographisch gesicherter intraabdomineller Tumor mit Lebermetastasen (Nr. 19) und einmal ein metastasierendes, intraduktales Mammakarzinom (Nr. 20).

Die im Serum vorhandenen Marker konnten bei diesen Patienten alle im Aszites bestätigt werden.

In Tabelle 4 sind alle HBsAg positiven Patienten mit Aszites zusammengefaßt, unabhängig von dessen Genese.

Tabelle 4 HBsAg im Aszites bei HBsAg positiven Patienten

Pat. Nr.	HBsAg im Serum	HBsAg im Aszites
1	P/N 145	P/N 102
2	P/N 97	P/N 154
4	P/N 189	P/N 265
6	P/N 91	P/N 68
7	P/N 123	P/N 208
8	P/N 165	P/N 265
10	P/N 120	P/N 235
12	P/N 103	P/N 130
13	P/N 102	P/N 104
14	P/N 91	P/N 105
15	P/N 109	P/N 92

Bei 100 % der Patienten mit HBsAg positivem Serum konnte das HBsAg auch im Aszites nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen in anderen pathologischen Körperflüssigkeiten sind in Tabelle 5 enthalten.

Tabelle 5 Hepatitis B-Marker in Serum und anderen Körperflüssigkeiten

Pat. Nr.		HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe
21	Serum	neg.	T = 155	neg.	neg.	neg.
	Pleuraempyem	neg.	T = 23	neg.	neg.	neg.
22	Serum	neg.	T = 185	pos.	neg.	neg.
	Pleuraerguß	neg.	T = 85	pos.	neg.	neg.
23	Serum	neg.	neg.	pos.	neg.	neg.
	Pankreaszyste	neg.	neg.	pos.	neg.	neg.

Das Pleuraempyem entwickelte sich im Anschluß an einen Lungeninfarkt, der Pleuraerguß war cardialer Genese.

Bei der Pankreaszyste handelte es sich um einen sonographischen Zufallsbefund bei einem 55-jährigen Mann, der wegen einer unkomplizierten Salmonellengastroenteritis in Behandlung war.

IV. Diskussion

Das Hepatitis B-Surface-Antigen ist außer im Serum in zahlreichen Körperflüssigkeiten nachweisbar, wie z.B. in Urin (Tripatzis et al., 1971), Galle (Serpeau et al., 1971), Peritonealdialysat (Kaboth und Mietzsch, 1971), Speichel (Iano et al., 1972), Schweiß (Teletar et al., 1974), Muttermilch (Linnemann et al., 1974), Samenflüssigkeit (Heathcote et al., 1974), Liquor (Denes et al., 1975), Tränenflüssigkeit (Darrell et al., 1978) und Pankreassaft (Hoefs et al., 1980) - genannt sind jeweils die Erstbeschreiber.

Über das Vorkommen von HBsAg in Exsudaten und Transsudaten wird wesentlich seltener berichtet. Selbst in Monographien wie "Transmission der Hepatitisviren - Infektionsquellen, Risikobereiche, Übertragungswege, Immunisierung" von Kuwert, Scheiermann und Thraenhart (1982) werden Aszites und Pleuraerguß als mögliche Infektionsquellen nicht gesondert aufgeführt.

1976 erfolgte die erste Publikation über den Nachweis von HBsAg in einem Pleuraerguß bei einem HBsAg positiven Hepatitispatienten (Cocchi und Silenzi).

Oreopoulos wies 1972 erstmals das (damals noch so genannte) Australia Antigen im Aszites nach, und zwar bei einem HBsAg positiven Peritonealdialysepatienten.

Eine italienische Arbeitsgruppe berichtete 1973 über den Nachweis von HBsAg im Aszites von Leberzirrhosepatienten (Cacciatore et al.): sie fand bei 8 HBsAg positiven Patienten HBsAg auch im Aszites, während es bei 4 serumnegativen Patienten nicht nachweisbar war.

Bei 4 von 9 Patienten mit HBsAg positiver Leberzirrhose entdeckten Chlumsky und Mitarbeiter 1979 das HBsAg im Aszites hepatischer Genese.

Weitere Berichte über die Existenz von HBsAg in Aszites bzw. Peritonealflüssigkeit liegen vor von Capron et al. (1977), Salo et al. (1980), Chlumsky und Krtek (1982), Sung und Chen (1983), Nakhla et al. (1983), Krtek und Chlumsky (1984).

In Ergänzung zu den bisher vorliegenden Untersuchungen bestimmten wir im Aszites (hepatischer, renaler und neoplastischer Genese) einer größerer Anzahl von Patienten über das HBsAg hinaus auch das HBeAg und die korrespondierenden Antikörper der Hepatitis B Virusantigene anti-HBs, anti-HBc und anti-HBe.

1. HBV - Marker in hepatischem Aszites

Alle 12 Patienten unserer Untersuchung wiesen in Serum und Aszites eine identische Konstellation bezüglich des HBsAg auf.

Dies steht in Einklang mit den Ergebnissen von Cacciatore et al. (1973), Sung und Chen (1983) sowie Nakhla et al. (1983), die bei ihren HBsAg positiven Patienten (n = 8 bzw. 12 bzw. 16) das HBsAg auch im Aszites nachweisen konnten.

Chlumsky und Krtek (1982) gelang der Nachweis nur bei 11 von 15 Patienten (= 73,3 %), was methodisch bedingt sein dürfte, da größtenteils anstelle des RIA die unempfindlichere Counterelektrophorese benutzt wurde.

Daß der Nachweis von HBsAg unabhängig von der Gegenwart okkulten Blutes im Aszites ist, konnten Salo et al. (1980) zeigen.

Wir führten eine Untersuchung zum Ausschluß okkulten Blutbeimengung nicht mehr durch, da wir eine solche durch unsere Technik der Aszitesgewinnung unwahrscheinlich machten. Zudem waren die bei unseren Untersuchungen vorhandenen HBsAg Konzentrationen im Aszites - ausgedrückt als P/N-Verhältnis (siehe Material und Methodik) - so hoch, daß eine blutbedingte Existenz von HBsAg an einer hämorrhagischen Verfärbung der Probe hätte erkannt werden müssen.

Die in unseren Ergebnissen gefundenen unterschiedlichen P/N-Werte für HBsAg in Serum und Aszites könnten dahingehend interpretiert werden, daß Aszites in den meisten Fällen (Ausnahme: Patienten 1 und 6) infektiöser als Serum ist.

Da jedoch P/N-Werte, die deutlich über 100 liegen aufgrund der Sättigung der Reaktionskugeln für HBsAg im RIA als gleichwertig betrachtet werden müssen, glauben wir uns allenfalls zu der Schlußfolgerung berechtigt, daß Serum und Aszites was die Infektiosität (siehe S. 25) anbelangt, als annähernd gleich anzusehen sind.

Im Gegensatz dazu findet sich z.B. im Speichel eine erheblich niedrigere Konzentration als im Serum (Verhältnis Serum : Speichel 1 : 25.000 bis 50.000, Heathcote et al., 1974), so daß dort der HBsAg Nachweis nur in linearer Abhängigkeit zu den Serumkonzentrationen gelang.

Erstmals wurden mit unseren Untersuchungen auch anti-HBs, anti-HBc, sowie die Marker des HBe - Systems im Aszites bestimmt, so daß wir pro Individuum komplette HBV-Markerkonstellationen in Serum und Aszites erhielten.

Mit 2 Ausnahmen ergaben sich qualitativ jeweils identische Befunde für Serum und Aszites.

Der Patient Nr. 3 wies eine Diskrepanz bezüglich anti-HBs auf, Patient Nr. 8 bezüglich HBeAg.

Im Falle des Patienten 3 kann aufgrund der mangelnden Aussagekraft in diesem untersten Bereich der Nachweisbarkeit nicht von einem tatsächlich widersprüchlichen Ergebnis gesprochen werden. Die Konstellation des Patienten 8 ist möglicherweise durch den zweiwöchigen Abstand der Hepatitis B-Markerbestimmung in Aszites und Serum erklärbar. Es wäre durchaus vorstellbar, daß in dieser Zeit eine Konversion im HBe-System eingetreten ist. Der Befund konnte wegen des plötzlichen Todes des Patienten nicht mehr überprüft werden.

Anti-HBc, HBeAg und anti-HBe wurden rein qualitativ, anti-HBs semiquantitativ in Form eines Titerwertes bestimmt.

Die anti-HBs-Werte der Patienten 3, 5 und 11 sind aus methodischen Gründen als gleich zu betrachten. Bei Patient 9 ergab sich im Serum (T = 180) ein deutlich höherer Titer als im Aszites (T = 90); eine Wertung des Befundes ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

Aufgrund unserer Ergebnisse kann somit der Aszites hepatischer Genese bezüglich der HBV-Markermenge und -konstellation praktisch mit dem Serum gleichgesetzt werden, was in der Praxis vor allem hinsichtlich der Infektiosität von größter Bedeutung ist (s.u.).

2. HVB - Marker in renalem Aszites

1980 wiesen Salo und Mitarbeiter bei 3 HBsAg-Carriern, die sich einer Peritonealdialyse unterzogen, jeweils HBsAg in der Peritonealflüssigkeit (Aszites bzw. Dialysat) nach.

Diese Arbeitsgruppe untermauerte ihre serologischen Befunde durch elektronenmikroskopischen bzw. immunelektronenmikroskopischen Nachweis von HBsAg-Partikeln im Dialysat.

Bereits 1971 konnten Kaboth und Mietzsch die Existenz von HBsAg im Peritonealdialysat bei 4 HBsAg positiven Patienten belegen.

Die Autoren vermuteten, daß die Positivität teilweise durch Serumaustritt in die Bauchhöhle bedingt war, diskutierten jedoch auch eine Filtration der Erreger durch die Peritonealmembran.

Daneben finden sich noch einzelne Fallberichte über das Vorkommen von HBsAg in Aszites, Peritonealflüssigkeit oder -dialysat bei Nierenkranken (Oreopoulos 1972, Spector 1977).

Wir konnten für jeden Patienten die Übereinstimmung der Hepatitis B-Markerkonstellation in Serum und nephrogenem Aszites nachweisen. Die ermittelten P/N-Werte für HBsAg in beiden Flüssigkeiten sprechen wiederum für eine annähernd gleiche Konzentration in Serum und Aszites; auch das bei 1 Patienten nachweisbare anti-HBs war in Serum und Aszites gleichtitrig vorhanden.

Wie der Aszites hepatischer Genese ist somit auch der renale Aszites ein Abbild der HBV-Markerverhältnisse im Serum und diesem hinsichtlich Infektiosität (siehe S. 25) gleichzustellen.

3. HBV - Marker in neoplastischem Aszites

Bisher durchgeführte Untersuchungen über HBV-Marker im Aszites neoplastischer Genese sind uns nicht bekannt.

Wir konnten 4 Patienten untersuchen, von denen allerdings keiner HBsAg positiv war.

Die für eine durchgemachte Hepatitis B Infektion ohne weiterbestehende Infektiosität typischen Konstellationen im Serum (Positivität von anti-HBc und in ca. 90 % von anti-HBs) fanden sich in gleicher Weise im Aszites wieder. Trotz zahlenmäßig z.T. differierender Titerwerte ist die Konzentration von anti-HBs aus methodischen Gründen als gleich anzusehen.

4. HBV - Marker in anderen pathologischen Körperflüssigkeiten

Nachdem Cocchi und Silenzi 1976 erstmals HBsAg in der Pleuraflüssigkeit eines HBsAg positiven Patienten beschrieben, folgten bald weitere Fallberichte.

De Flora et al. (1977), Merrill et al. (1977), Capron et al. (1977), Tabor et al. (1977), sowie Hess et al (1981) wiesen HBsAg in der Pleuraflüssigkeit je eines HBsAg positiven Patienten nach, während Chlumsky et al. 1979 in 1 und 1982 in 2 Fällen dies nicht bestätigen konnten, wobei die beiden letzteren Patienten im Aszites HBsAg positiv waren.

Möglicherweise lassen sich die widersprüchlichen Ergebnisse Chlumskys methodisch erklären, da zum HBsAg-Nachweis die relativ unempfindliche Counterelektrophorese zur Anwendung kam, so daß z. B. deutlich niedrigere Konzentrationen in den Pleuraergüssen nicht mehr erfaßbar waren.

Zum Teil wurden in der Pleuraflüssigkeit neben dem HBsAg auch das HBeAg (Tabor et al., 1977), bzw. HBeAg, anti-HBc und das Dane-Partikel (Hess et al., 1981) bestimmt.

In diesen Fällen ergaben sich gleiche Befunde für Serum und Pleuraflüssigkeit.

Bei unseren 2 Patienten mit Pleuraerguß bzw. -empyem ließen sich die im Serum vorhandenen Hepatitis B-Antikörper (anti-HBs und anti-HBc bzw. anti-HBs allein) auch in diesen Flüssigkeiten in gleicher Konstellation nachweisen.

Bei dem Patienten mit Pleuraempyem fällt der erhebliche Unterschied des Titerwerter auf (Serum T = 155, Empyem T = 23).

Inwieweit dies durch die besondere Entzündungsform bedingt ist, muß spekulativ bleiben.

Ebenso fand sich anti-HBc ohne weitere HBV-Markerpositivität in Serum und Pankreaszystenflüssigkeit eines asymptomatischen Patienten.

5. Wie gelangen die HBV - Marker in den Aszites ?

3 Mechanismen sind zu diskutieren:

1. Bereits Tabor et al. vermutete 1970, daß das lösliche HBsAg und HBeAg auf dem Wege der Diffusion vom Serum in Pleuraflüssigkeit gelangen kann.

Diese Annahme wurde gestützt durch den elektronenmikroskopischen Nachweis extrazellulär gelegener kompletter Hepatitis B-Viren sowie sphärischer und tubulärer HBsAg-Partikel. Ein analoger Mechanismus ist für den Aszites und die anderen HBV-Marker denkbar.

2. Aus den Untersuchungen von Pepe et al. (1978) geht hervor, daß Makrophagen imstande sind, HBsAg zu inkorporieren.

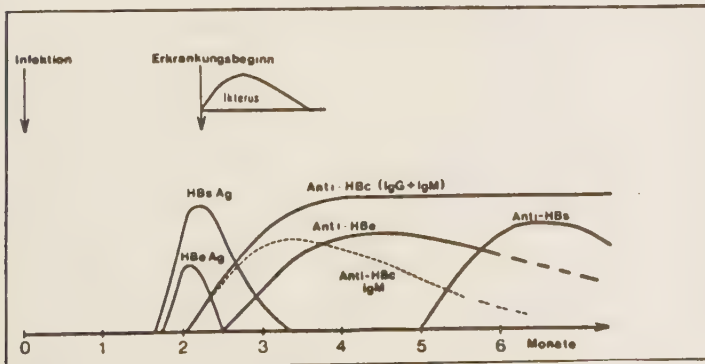
Da andererseits z. B. Makrophagen nach Peritonealdialyse vermehrt im Dialysat nachgewiesen werden konnten (Fakhri et al., 1978), liegt der Schluß nahe, daß zumindest HBsAg auf diesem Wege in den Aszites gelangen könnte.

3. Letztlich ist nicht von der Hand zu weisen, daß Peritonealzellen Zielobjekt einer HBV-Infektion sein können, zumal erste Berichte vorliegen, daß das HB-Virus auch in Gallengangsepithelien und Gefäßstrukturen des Portalfeldes vorliegt (Blum et al. 1983). Hoefs et al. (1980) stellten darüber hinaus sogar zur Diskussion, daß HBsAg in nicht von Hepatozyten abgeleiteten Zellen (Pankreas) synthetisiert wird.

6. Infektiosität des Aszites

Das zeitliche Auftreten der HBV-Marker im Serum sowie die Beurteilung der Infektiosität des Serums beim Auftreten der verschiedenen Marker sind aus Abbildung 2 (Zachoval et al. 1981) bzw. Tabelle 6 ersichtlich..

Abb. 2 Serologischer Verlauf einer Hepatitis B



Tab. 6 Beurteilung der Infektiosität des Serums
(in Anlehnung an Scheiermann und Kuwert, 1981)

HBV-Marker bei Infektiosität

Nachweis von:

HBsAg in hoher Konzentration*

HBeAg

anti-HBc (IgM) - auch als einzigem Marker -

HBV-Marker bei geringer Infektiosität

Nachweis von:

HBsAg in niedriger Konzentration*

anti-HBe

anti-HBc (IgG + IgM)

HBV-Marker bei Immunität

Nachweis von:

anti-HBs

anti-HBc (IgG + IgM)

(anti-HBe)

* HBsAg ist in der Regel Indikator für das Vorhandensein von infektiösen Dane-Partikeln, jedoch selbst nicht infektiös (siehe auch S. 3 ff).

Wie bereits ausgeführt, ist das während der Infektion in großem Überschuß gebildete und in Form sphärischer und tubulärer Form vorkommende HBsAg selbst nicht infektiös, ist jedoch zumeist Indikator für das Vorhandensein kompletter, infektiöser Dane-Partikel.

Insbesondere hohe HBsAg-Konzentrationen korrelieren mit dem Vorhandensein von kompletten Virionen.

Ebenso ist bei HBsAg-Trägern das HBeAg ein Marker für komplette Virusvermehrung.

Wie auch Tabelle 6 zeigt, ist eine ausschließliche Bestimmung von HBsAg nicht ausreichend, um alle infektiösen Fälle zu erfassen.

Der aufgeführte Marker anti-HBc IgM ist bei unseren Untersuchungen nicht berücksichtigt, da uns im Zeitraum der Durchführung dieser Arbeit der Test zu dessen Bestimmung noch nicht zur Verfügung stand. Die von uns durchgeführten Untersuchungen sprechen dafür, daß die Konzentrationen der verschiedenen HBV-Marker in Abhängigkeit von der Zeit im Serum wie im Aszites in gleicher Weise durchlaufen werden (vgl. Abb. 2).

Damit ist die Schlußfolgerung gerechtfertigt, daß die für die Infektiosität des Serums gültigen Aussagen auch für den Aszites zutreffen.

Gleichermaßen sind die anderen pathologischen Körperflüssigkeiten wie Pleuraerguß und -empyem und Pankreaszysteninhalt hinsichtlich HB-Markerkonzentrationen und Infektiosität dem Blut gleichzustellen. Sie stellen damit eine wesentlich potentere Infektionsquelle dar als physiologische Körperflüssigkeiten wie Tränen, Urin oder Speichel, was insbesondere beim Umgang mit den genannten Flüssigkeiten von Bedeutung ist.

V. Zusammenfassung

Bei 20 Patienten mit positiven Hepatitis B-Markern im Serum wurde der Aszites mittels Radioimmunassay auf die Präsenz von HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg und anti HBe untersucht.

Der Aszites war in 12 Fällen hepatischer, viermal renaler und viermal neoplastischer Genese.

Im Serum vorhandenes HBsAg konnte in 11 Fällen (100 %) im Aszites nachgewiesen werden, anti-HBs in 8 von 9 Fällen (88,9 %), anti-HBc in 19 Fällen (100 %), HBeAg in 8 von 9 Fällen (88,9 %), anti-HBe in 3 Fällen (100 %).

Die Genese des Aszites zeigte keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

Eine identische Gesamtkonstellation der Hepatitis B-Marker in Serum und Aszites ergab sich bei 18 von 20 Patienten (90 %).

Zusätzlich wurden diese Hepatitis B-Marker in einem Pleuraerguß, einem Pleuraempyem und einer Pankreaszyste bestimmt.

Hier zeigte sich eine komplette Übereinstimmung bezüglich der gefundenen Marker anti-HBs und anti-HBc.

Aufgrund der fast identischen Konstellation der Hepatitis B-Marker im Serum und den pathologischen Körperflüssigkeiten und der annähernd gleichen Konzentration von HBsAg in den entsprechenden Fällen ist zu schließen, daß das Auftreten von Hepatitis-B-Markern in diesen Flüssigkeiten analog zum Serum verläuft, und daß damit die untersuchten Flüssigkeiten hinsichtlich ihrer Infektiosität wie Serum zu bewerten sind.

Sie stellen damit eine wesentlich potentere Infektionsquelle dar als physiologische Körperflüssigkeiten wie Tränen, Urin oder Speichel, was insbesondere beim Umgang mit den genannten Flüssigkeiten von Bedeutung ist.

VI. Literaturverzeichnis

Blum H.E., Stowring L., Figus A., Montgomery C.K., Haase A.T.,
Vyas G.N. : Detection of Hepatitis B Virus DNA in Hepatocytes,
Bile Duct Epithelium, and Vascular Elements by in situ Hybridization.
Proc.Natl.Acad.Sci. USA 80 (1983) 6685

Blumberg B.S., Alter H.J. and Visnich S. : A "New" Antigen
in Leukemia Sera.
JAMA 191 (1965) 541

Cacciatore L., Molinari V., Tullio Cataldo P. : Hepatitis B
Antigen in Ascitic Fluid in Cirrhosis.
Brit.Med.J. 3 (1973) 172

Capron J.P., Papazian A., Dupas J.L., Daniel P. : Hepatitis B
Antigen in Pleural Effusion and Ascitic Fluids.
Ann.Int.Med. 87 (1977) 633

Chlumsky J., Krtek V., Miksanova R. : HBsAg in the Ascitic
Fluid in Patients with Liver Cirrhosis.
Cas.Lek.Ces. 118, No.34 (1979) 1068

Chlumsky J., Krtek V. : HBsAg in Ascitic Fluid of Patients
with Hepatic Cirrhosis.
Hepato-Gastroenterology 29 (1982) 106

Cocchi P., Silenzi M. : Pleural effusion in HBsAg positive
Hepatitis.
J Pediatr. 89 (1976) 329

Dane D.S., Cameron C.H., Briggs M. : Virus-Like Particles in
Serum of Patients with Australia-Antigen Associated Hepatitis.
Lancet I (1970) 695

Darrell R.W., Jacob G.B. : Hepatitis B Surface Antigen in
Human Tears.
Arch.Ophthalmology 96 (1978) 674

De Flora S., Forci F. : Hepatitis B Surface Antigen in
Pleural Fluid.
Lancet I (1977) 1269

Denes A.E., Ebert J.W., Moncada R.E., Berquist K.R., Cooh E.H.,
Maynard J.E. : Hepatitis B Surface Antigen in Cerebrospinal Fluid.
Lancet II (1975) 1038

Ehrlich v.B., Gmelin K., Kommerell B. : Aktuelle Diagnostik bei
Virushepatitis.
Diagnostik 15 (1982) 59-68.

Fakhri O., Al Mondhiry H., Rifaat U., Khalil M., Al Rawi A.M. :
Output of Peritoneal Cells During Peritoneal Dialysis.
J Clin.Path. 31 (1978) 645

- Frösner G.G. : Die Aussagekraft serologischer Untersuchungsmethoden bei Virushepatitiden.
Med. Klin. 77 (1982) Nr. 8.
- Heathcote J., Cameron C.H., Dane D.S. : Hepatitis B Antigen in Saliva and Semen.
Lancet I (1974) 71
- Hess G., Dienes H.P., Hess A., Arnold W., Meyer K.H. : Transmission of HBV by Pleural Effusion containing Dane-Particles.
Hepato-Gastroenterology 28 (1981) 151
- Hoefs J.C., Renner I.G., Ashcavaim M., Redeker A.G. : Hepatitis B Surface Antigen in Pancreatic and Biliary Secretions.
Gastroenterology 79 (1980) 191
- Kaboth U., Mietzsch G. : Australia Antigen Nachweis in Peritonealdialysaten.
Deutsch.Med.Wschr. 96 (1971) 707
- Krtek V., Chlumsky J. : Clinical Importance of HBsAg in the Abdominal Fluid in Ascitic Conditions.
Cas.Lek.Ces.. 123 (1984) 3
- Kuwert E.K. und Scheiermann N. : Hepatitis - eine Volksseuche?
Umschau in Wissenschaft und Technik 79 (1979) 599
- Kuwert E., Scheiermann N., Thraenhart O. : Transmission der Hepatitis Viren.
Mainz : mhp-Verlag, 1982
- Linnemann C.C., Goldberg S. : HBsAg in Breastmilk.
Lancet II (1974) 155
- Lürmann Dr. : Eine Icterussepidemie.
Berliner klin. Wochenschrift 22 (1885) 20
- Merrill W.D., Farris R., Rounds O. : Hepatitis Antigen in Pleural Fluid.
Ann.Intern.Med. 87 (1977) 120
- Nakhla N.B., Al-Saati N.Y., Yaseen S.A., Al-Tabib A.M., Shariff A.Y., Al Hasso A.R., Taka M.I. : Immunological Studies of Ascitic Fluid in Patients with Cirrhosis of the Liver and Hepatitis B Surface Antigen.
J Infect. 7 (1983) 139
- Oreopoulos D.G. : Hepatitis and Treatment of Chronic Renal Failure by Peritoneal Dialysis.
Lancet II (1972) 1256
- Pepe G., Cifarelli A., Paradisi F. and De Ritis F. : HBsAg Uptake by Macrophages in Vitro : an immunfluorescence study.
Experientia 35/3 (1979) 382
- Prince A.M. : An Antigen Detected in the Blood During the Incubation Period of Serum Hepatitis.
Proc.Natl.Acad.Sci. 60 (1968) 814

Salo J.R., Salo A.A., Fahlberg J.W. and Ellzey T.J. :
Hepatitis B Surface Antigen (HBsAg) in Peritoneal Fluid of
HBsAg Carriers Undergoing Peritoneal Dialysis.
J Med.Virol. 6 (1980) 29

Scheiermann N., Kuwert E.K. : Die Bedeutung der Hepatitis B
Antigene und Antikörper in der Praxis.
Klinikerzt 10 (1981) 1227

Serpeau D., Mannoni P., Dhumeaux D., Berthelot P. :
Hepatitis Associated Antigen in Human Bile.
Lancet II (1971) 1266

Spector D. : Hepatitis B Miniepidemic in a Peritoneal
Dialysis Unit.
Arch. of Internal Medicine 137 (1977) 1030

Sung J.L., Chen D.S. : Hepatitis B Surface Antigen in Saliva,
Urine and Ascites.
Hepato-Gastroenterology 30 (1983) 59

Tabor E., Russell R.P., Gerety R.J., Barker L.F., Hillis W.D.,
Jackson D.R. : Hepatitis B Surface Antigen and E antigen in
Pleural Effusion : A Case Report.
Gastroenterology 73 (1977) 1157

Tano H., Fay O., Rancoroni M. : Virus B Hepatitis in Saliva.
Lancet II (1972) 822

Teletar H., Kayhan B., Kes S., Karacadag S. : HBsAg in Sweat.
Lancet II (1974) 461

Tripatzis I., Horst H.G. : Detection of Australia SH Antigen
in Urine.
Nature (London) 231 (1971) 266

Zachoval R., Roggendorf M., Frösner G.G., Deinhardt F. :
Anti HBc-IgM bei akuter und chronischer Hepatitis B.
MedWelt 32/3 (1981) 93

VII. Lebenslauf

Am 21. April 1955 wurde ich in Göggingen bei Augsburg als erstes Kind des kfm. Angestellten Hermann Rupprecht und seiner Ehefrau Brunhilde, geb. Heim, geboren.

Nach vier Jahren Volksschule in Göggingen und neun Jahren am humanistischen Gymnasium St. Stephan in Augsburg erhielt ich am 22.6.1974 das Reifezeugnis.

Meinen Grundwehrdienst absolvierte ich im Anschluß an das Abitur in der Luftwaffen-Sanitätsstaffel Lagerlechfeld.

Von September 1976 bis Juli 1978 erhielt ich eine Ausbildung als Reiseverkehrskaufmann beim Augsburger Reisebüro Kühne & Nagel, wo ich bis zur Aufnahme des Medizinstudiums im April 1979 angestellt war.

Nach fünf Semestern an der Universität Gießen, wo ich im Frühjahr 1981 das Physikum ablegte, wechselte ich an die Universität München. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 25.04.1985.

Seit 01.05.85 bin ich als Assistenzarzt an der Kinderklinik Josefinum Augsburg tätig.

VIII. Addendum

Herrn Prof. Dr. Frosch danke ich für die Überlassung des Themas, seine Anleitung und seine Anregungen.

Mit wertvollen Ratschlägen bei allen inhaltlichen Schwierigkeiten stand mir Herr Dr. Kamke stets engagiert und mit großer Geduld zur Seite, wofür ich ihm herzlich danke.

Großzügige Unterstützung erhielt ich durch Herrn Dr. Renk und seine med. techn. Assistentinnen vom radiochemischen Labor.

